

POWERED BY Dialog

4-Carbamoyl-1-beta-D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate - and its acyl derivs, antibiotics
Patent Assignee: TOYO BREWING KK**Patent Family**

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|------|--------|------|
| JP 50121275 | A | 19750923 | | | | 197604 | B |
| JP 81052038 | B | 19811209 | | | | 198201 | |

Priority Applications (Number Kind Date): JP 7426769 A (19740309)**Abstract:**

JP 50121275 A

Antibiotic 4-carbamoyl-1-beta-D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate or its acyl derivs. (I) (R1, R2, R3 is H, acyl) were prepd. by reaction of 4-carbamoyl-imidazolium-5-oleate II or its reactive derivs. with D-ribofuranose compds. III (R1, R2, R3 are acyl; X is halo).

For example, 2.96 g III (R1, R2, R3, are Ac, X is Cl), 2.53 g Hg(CN)₂, and 5 g CaSO₄ were added to 1.27 g II in MeNO₂ and the mixt. was refluxed 4 days to give I (R1, R2, R3 are Ac) (IV).

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1571967



① 日本国特許庁
公開特許公報

特 許 願 (イ)

昭和49年3月9日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称

ブレディニンの製造法

2. 発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福854の1

氏名 林 清 男 (ほか3名)

3. 特許出願人

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

名称 東洋醸造株式会社

代表者 小川三男

4. 代理人

住所 郵便番号 171

東京都豊島区南池袋二丁目2番地5号(英ビル)

氏名 (6946) 弁理士 坂田 順一

電話 (984) 2023

①特開昭 50-121275

④3公開日 昭50.(1975) 9.23

②1特願昭 49-26769

②2出願日 昭49.(1974) 3.9

審査請求 未請求

(全5頁)

庁内整理番号

7242 44

⑤2日本分類

16 E362

⑤1 Int. Cl²

C07H 17/02

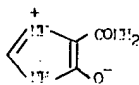
明 細 書

1. 発明の名称

ブレディニンの製造法

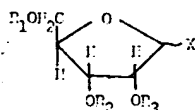
2. 特許請求の範囲

5. 一般式

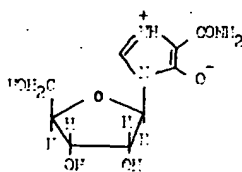


で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム
-5-オレイトまたはその反応性誘導体に、一般

10. 式

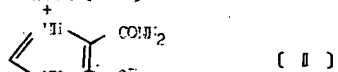


ー5-オレイト（以下単にブレディニンと称す）であることを新たに発見した。

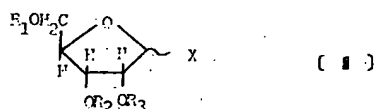


さらに研究の結果、ブレディニンまたはそのアシル化誘導体が合成法により得られることを見出した。

本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものであつて、一般式〔Ⅱ〕

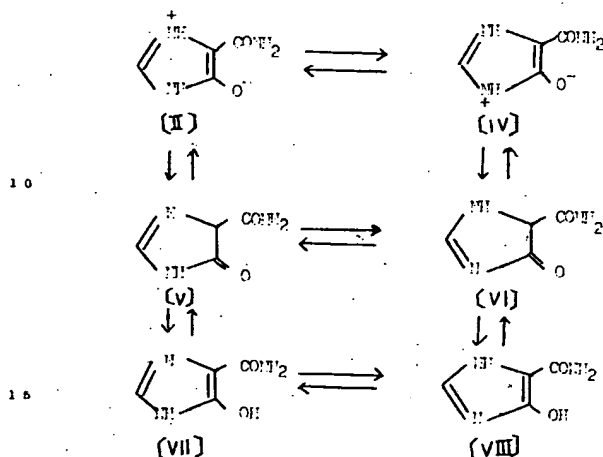


で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体に、一般式〔Ⅲ〕



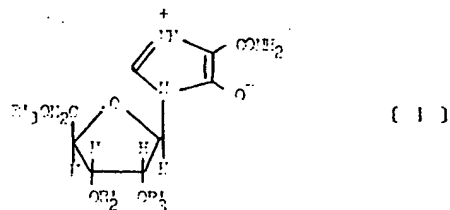
（式中、R₁、R₂およびR₃はアシル基、Xはハロゲン

カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは次に示す如くの種々の互変異性体が考えられるものであつて、その構造は定かでない、よつて本発明においては一般式〔Ⅱ〕で表わされる構造をもつて表わす。



また一般式〔Ⅲ〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトの反応性誘導体としては、下記する一般式〔Ⅳ〕で表わされるD-リボフラノース化合物との反応性を良好にせし

ン原子を示す）で表わされるD-リボフラノース化合物を反応させ、必要に応じて脱アシル化することを特徴とする一般式〔Ⅳ〕



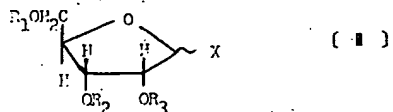
（式中、R₁、R₂およびR₃は上記定義の通りである）で表わされる化合物の製造法である。

本発明に使用される一般式〔Ⅱ〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは、例えばジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ（J. Am. Chem. Soc.）74 350（1952）、同74 2892（1952）の記載に従つて、アミノマロンアミドとオルトギ酸エチルあるいはエチルギ酸イミノを反応せしめて得られるものであつて、本化合物は4（5）-ヒドロキシー5（4）-イミダゾールカルボキサミドと同一化合物であると認められるものである。即ち4-

め得る誘導体であればよく、例えば4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトにシリル化剤例えばヘキサメチレンジシラザン、N，O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド、N，O-ビス（トリメチルシリル）トリフロロアセトアミド、N-トリメチルシリルエチルアミンまたはN-トリメチルシリルアミドなどを無水条件下で反応せしめて得られたものであつてもよく、またその反応においては、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの溶媒を使用してもよく、またシリル化剤が液状の場合にはこれを媒体としてもよい。また硫酸アンモニウムなどの触媒を添加して反応せしめてもよく、さらに加熱還流して反応することがよい。また使用するシリル化剤としては一般式〔Ⅲ〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトに対し3モル倍以上使用することが好ましい。このようにして得られるシリル化された4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは一般に3～4分子のシリル基が置換された誘導体である。

／字訂正

また、本発明で使用される一般式〔Ⅰ〕



（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および X は前記定義の通りである）で表わされるD-リボフラノース化合物におけるその R_1 、 R_2 および R_3 におけるアシル基としては、脱アシル化において容易に脱離し得る基ならばよく、好ましくはアセチル基、ベンゾイル基などが挙げられ、 X におけるハロゲン原子としては好ましくはクロル原子、ブロム原子などが挙げられる。

上記一般式〔Ⅰ〕で表わされるD-リボフラノース化合物としては例えば2、3、5-トリ-O-アセチル-D-リボフラノシルクロライド、2、3、5-トリ-O-アセチル-D-リボフラノシルブロマイド、2、3、5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシルクロライドなどが挙げられ、例えば上記2、3、5-トリ-O-アセチル-D-リボフラノシルクロライドを得る

方法としては、D-リボースを無水酢酸中酢酸ナトリウムの存在下で煮沸し急冷した後、得られるテトラ-O-アセチル-β-D-リボフラノースまたは無水ピリジンおよび無水酢酸中グアノシンを加熱還流せしめて得られたアセチル体を、氷酢酸に溶解し、これに無水酢酸および濃硫酸を加え、攪拌することにより得られるテトラ-O-アセチル-β-D-リボフラノースを塩化水素ガス飽和エーテルに加え放置することによつて得られる。また2、3、5-トリ-O-アセチル-D-リボフラノシルブロマイドも同様に臭化水素ガス飽和エーテルにテトラ-O-アセチル-β-D-リボフラノースを加え、放置することによつて得られる。その他の一般式〔Ⅰ〕で表わされるD-リボフラノース化合物も同様にして得ることができる。

次に本発明を実施するに当り、まず一般式〔Ⅰ〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体および一般式〔Ⅰ〕で表わされるD-リボフラノース化

合物を反応せしめるのであるが、これらの使用量としては等モル程度使用するのが好ましい。

次に上記化合物を反応せしめるに当り、まずこれらの化合物を溶媒例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、アセトニトリル、二硫化炭素、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはピリジンに加え、加熱すればよい。また、その反応に際して、好ましくは脱ハロゲン化剤、例えばピリジン、トリメチルアミン、ジエチルアミンなどの有機塩基性物質、過塩素酸銀、硝酸銀などのハロゲン化銀などの不溶性塩を形成せしめる化合物、さらには酸化水銀と臭化第二水銀との混合物などの水銀化合物、シアニ化第二水銀と硫酸カルシウムとの混合物を使用すればよい。反応温度および反応時間は適宜選択しその反応収率が良好な条件を定めればよい。

このようにして得られるアシル体の反応生成物は、次に単離、精製するのであるが、この方法としては通常の公知の手段を使用すればよい。例えば反応生成物を含有する溶液を濃縮し、得られる

残渣に反応生成物を溶解せしめ得る溶媒を加えて抽出し、その抽出液を回収し、得られる抽出液を濃縮して粗製の反応生成物を得、さらにこれをより精製するには、例えばクロマトグラフィーなどによつてその単一スポットを与える活性分画を集め、これを濃縮すればよい。

さらにこの反応生成物は必要に応じて脱アシル化することができる。この場合、アシル体の反応生成物は上記した如くの精製されたものでなくてもよく、粗製のまま使用してもよい。その脱アシル化法としては公知の方法を使用すればよく、例えばアシル体の反応生成物をアンモニアガスを飽和させたアルコール溶液に加え室温または加温してもよく、またアンモニアガス飽和アルコール溶液の代りにアルカリ金属アルコールートのアルコール溶液やアルカリ金属水酸化物の水溶液を使用してもよい。さらにこれは再結晶などの精製を施すことにより白色針状晶のブレディニンを得る。

このようにして得られる一般式〔Ⅰ〕で表わされるブレディニンまたはそのアシル化誘導体は免

疫抑制作用などを有し、医薬品として有用なものである。

次に実施例を挙げて本発明を詳記するが、本発明はこれによつて限定されるものではない。

実施例 1

4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイト 1.4g (1/1ミリモル) をヘキサメチルジシラザン 40 ml (193ミリモル) に懸濁せしめ、これに触媒量の硫酸アンモニウムを加えて無水条件下 6~8 時間還流し、透明な反応混合液を得、これを減圧下乾固して 4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトのシリル体を得た。

次にこの様にして得られた 4-カルバモイル-5-オレイトのシリル体を精製することなく使用し、これと 2、3、5-トリ-0-アセチル-D-リボフラノシルクロライド 2.96g を乾燥ベンゼン 20 ml に溶解し、過塩素酸銀 2.07g のベンゼン溶液 20 ml を攪拌下に加えて瞬時塩化銀の沈澱を生ぜしめそのまま 1 時間室温で攪拌する。沈澱物は濾過、除去し、濾液を乾燥ベンゼンで洗

淨し、さらに水洗し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥する。次いでこれを濃縮乾固して得られた残査を少量のクロロホルムに溶かし 150g のシリカゲルカラムクロマトにチャージし、このカラムをクロロホルム：メタノール：酢酸 (20:1:1) で溶出し、薄層クロマトで Rf 0.6 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10:1:1) の部分を集める。これを濃縮乾固し、エタノールから再結晶して、2'、3'、5'-トリ-0-アセチルブレディニンを得た。融点 201~203℃。

$[\alpha]_D^{22} - 34.3^\circ$ (c = 0.775, DMSO)。元素分析値、実験値 C: 46.50%, H: 4.89%, N: 10.94%, 計算値 C: 46.76%, H: 4.97%, N: 10.90%, 分子式 $C_{15}H_{19}N_3O_9$ 、分子量 385、K B I 法による赤外部吸収スペクトルは第 1 図に示す通りであつて、3450、3320、3170、3080、2950、1745、1665、1630、1590、1550、1520、1430、1375、1350、1325、1235、1215、1195、1140、1100、1060 cm^{-1} に吸収帯を有する。

1/字訂正

また、上記の如くにして得られた 2'、3'、5'-トリ-0-アセチルブレディニンを、0℃でアンモニアガスを飽和させたメタノールに溶解し、これを密栓し、室温下一晩放置し、次いでこれよりアンモニア性メタノールを留去し、得られる残査を水-アセトンで再結晶せしめてブレディニンを得た。融点 200℃以上で褐色分解。 $[\alpha]_D^{22} - 34.0^\circ$ (c = 0.8, H₂O)。元素分析値、実験値 C: 41.43%, H: 4.87%, N: 16.28%, 計算値 C: 41.70%, H: 5.06%, N: 16.21%, 分子式 $C_9H_{13}N_3O_6$ 、分子量 259。

本品の K B I 法による外部吸収スペクトルは第 2 図に示す通りであつて、3430、3320、3120、2940、2910、1685、1615、1540、1435、1375、1295、1200、1100、1080、1060 cm^{-1} に吸収帯を有する。

実施例 2

ニトロメタン 100 ml に 4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイト 1.27g を懸濁させ、これに 2、3、5-トリ-0-アセチル-D-

リボフラノシルクロライド 2.96g、シアン化第二水銀 2.53g および無水硫酸カルシウム (商品名: ドライライト) 5g を加え、4 日間加熱還流する。この熱時反応混合物を濾過し、不純物をその濾液と沈澱を併合し、これを減圧乾固し、熱ニトロメタンで洗浄し、その残査をクロロホルムで抽出する。その抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムを加え乾燥、次いで濃縮乾固した残査を少量のクロロホルムに溶かし、シリカゲルカラムクロマトにチャージし、このカラムをクロロホルム：メタノール：酢酸 (20:1:1) で溶出し、薄層クロマトで Rf 0.6 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10:1:1) の部分を集める。これを濃縮乾固し、エタノールから再結晶して、2'、3'、5'-トリ-0-アセチルブレディニンを得た。

実施例 3

4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイト 1.27g (10ミリモル) をジメチルホルムアミド 50~100 ml に懸濁し、トリエチルアミン 1.4 ml (10ミリモル) を加え 1~3 時間加熱

2/字加入

1/字訂正

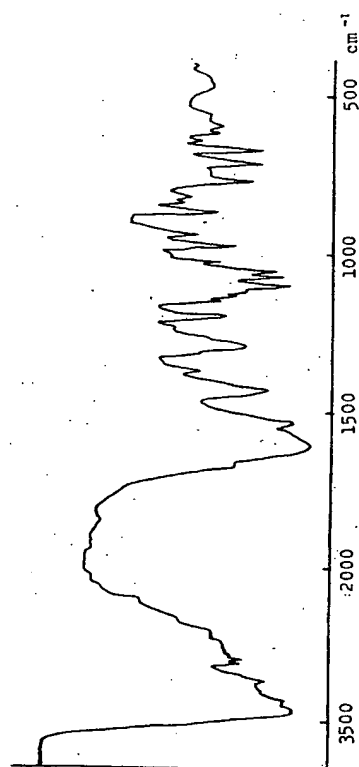
還流すると透明な溶液となる。この混合液に2、
 3、5-トリ-0-アセチル-D-リボフラノシ-
 ールクロライド2.9g(10ミリモル)を加え、
 さらに5~10時間加熱還流する。この反応混合
 液に水200mlを加えクロロホルムで抽出し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥する。次いでこれを濃縮
 乾固した残渣を少量のクロロホルムに溶かし、シ
 リカゲルカラムクロマトにかけろ。このカラムを
 クロロホルム：メタノール：酢酸(20：1：1)
 で溶出し、薄層クロマトでRf0.6(クロロホル
 ム：メタノール：酢酸=10：1：1)の部分
 を集める。これを濃縮乾固し、エタノールから再結
 晶すると、2'、3'、5'-トリ-0-アセチルプレ
 デイニンが得た。

4 図面の簡単な説明

第1図は2'、3'、5'-トリ-0-アセチルプレ
 デイニンの赤外部吸収スペクトルであり、第2図
 はプレデイニンの赤外部吸収スペクトルである。

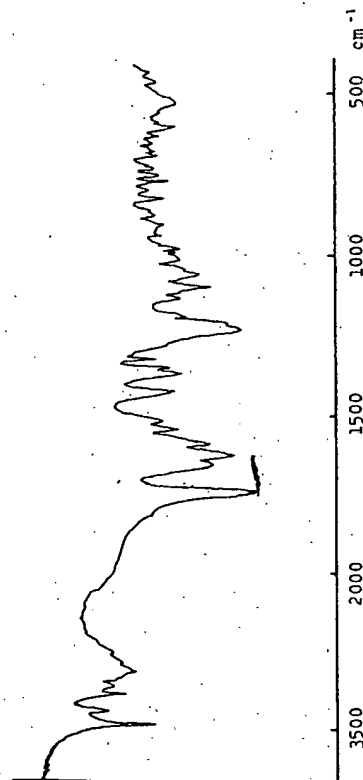
20

第2図



第1図

2字形



5. 添付書類の目録

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | / 通 |
| (2) 図面 | / 通 |
| (3) 委任状 | / 通 |
| (4) 願書副本 | / 通 |

6. 前記以外の発明者

| | |
|----|------------------|
| 住所 | 静岡県田方郡大仁町三福3/4 |
| 氏名 | 水野公雄 |
| 住所 | 静岡県田方郡大仁町田京1/5の1 |
| 氏名 | 平野孝夫 |
| 住所 | 静岡県田方郡大仁町三福4 |
| 氏名 | 八土昌夫 |